

Series

積極的脂質低下療法が必要な患者像を考える

ACSの脂質管理 ～急性期から慢性期～

出席者（発言順）

廣上 貢先生

手稲溪仁会病院 循環器内科 主任部長



美田 晃章先生

美田内科循環器科クリニック 院長



廣上 貢先生

美田 晃章先生

廣上 本日は、病診連携でお世話になっております、美田内科循環器科クリニック 美田 晃章先生と一緒に、ACS患者の脂質管理について考えてみたいと思います。

手稲溪仁会病院における、2016年のPCIは350例でした。うち緊急のPCIが120例、心筋梗塞が90例、UAPが30例という内訳でした。ACSの患者さんは、やはり多くのリスクファクターを抱えています。2015年4月から2016年8月のACS患者背景のデータでは、平均年齢が68歳、男性が81%、糖尿病が35%、高血圧が72%、脂質異常が48%で約半分です。来院時のLDL-C値を平均しますと、だいたい120mg/dLです(表1)。8~9カ月目にフォローアップCAGを行う時点でのLDL-Cの値は70~80mg/dLというのが、当院のスタチンの入ったACSの患者さんのLDL-C管理状況です(図1)。

心筋梗塞の治療ですが、梗塞責任病変に対するPCI、血行再建を行い、入院中に薬物治療を開始します。薬物治療においては、特に脂質コントロールについて注目しています。発症時にスタチンを服用していない患者さんについては、現在はロスバスタチン2.5mgから開始していますが、今後はLDL-Cが100mg/dL以上で心筋梗塞を発症し、スタチン未服用の場合には、5mgから始めてもよいのかなと思っています。スタチンを服用していてACSを発症した方は、さらにLDL-Cを下げる必要性があり、最初からロスバスタチン10mgを開始してもよいかなと思っています。スタチンをどのように増やしていくかということですが、退院後、最初の外来受診が約4週間後になります。その時点で、LDL-Cが70mg/dL未満に達していなければ、スタチンを倍量に増量します。約4週間毎の外来でスタチンを漸増し、最大耐用量に達しても目標値を達成出来ない場合に、PCSK9阻害薬投与を検討します(表2)。



廣上 貢先生

表1:手稻溪仁会病院におけるACS患者背景

2015/4/1~2016/8/30

	N=144
Age, yrs (Mean \pm SD)	68.6 \pm 11.4
Male	116 (80.6%)
Female	28 (19.4%)
Diabetes	51 (35.4%)
Hypertension	104 (72.2%)
Smoking	38 (26.4%)
Dyslipidemia	69 (47.9%)
LDL-c, mg/dL	120.5 \pm 37.8
Multi-vessel disease	68 (47.2%)
In-hospital Death	7 (4.8%)

図1:手稻溪仁会病院のACS患者における入院時と治療介入後のLDL-C値の推移

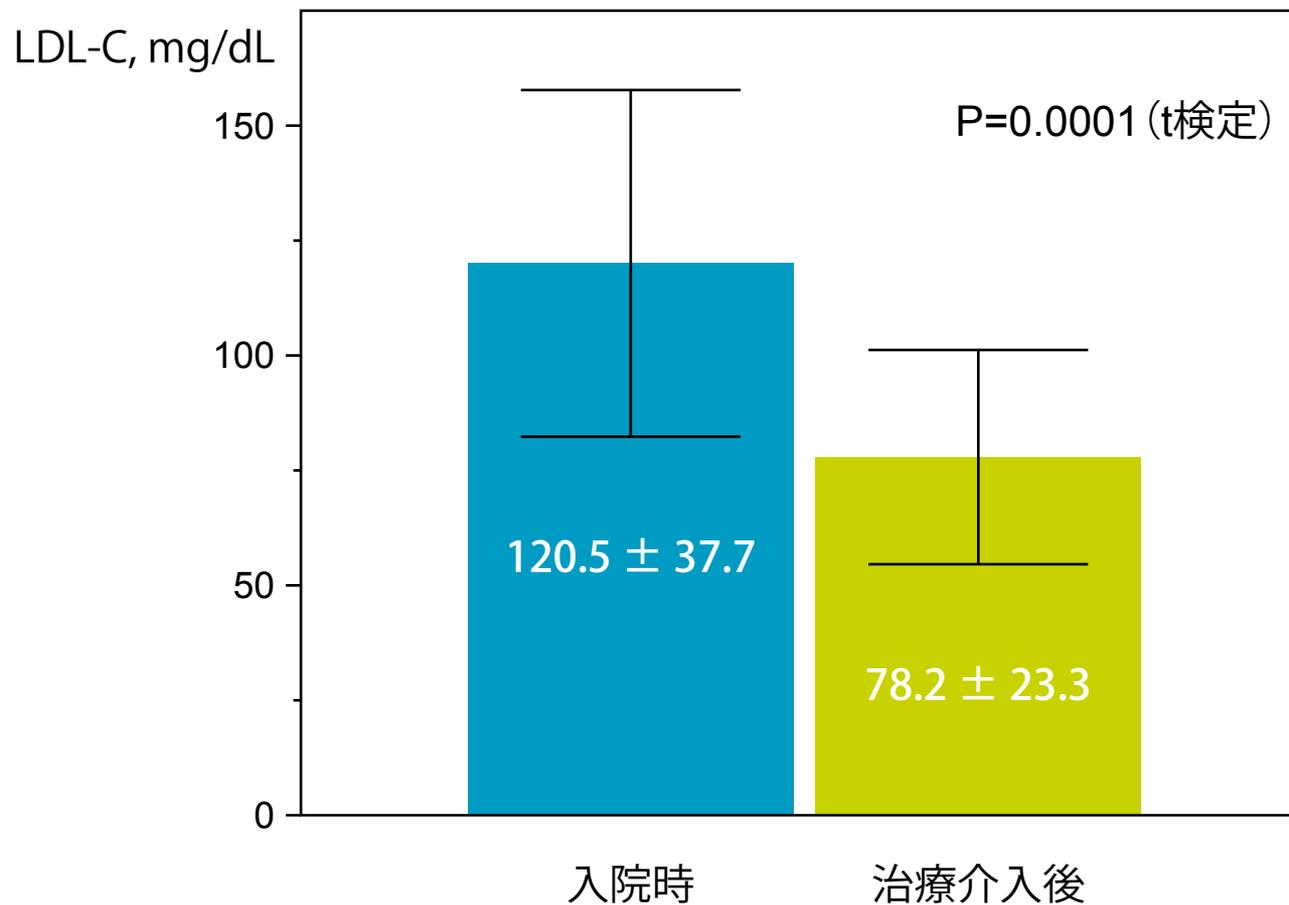


表2:手稻溪仁会病院におけるACS患者の LDL-C管理フロー(提案)

ACSで来院時に、

1. LDL-C $< 100\text{mg/dL}$ であれば、ロスバスタチン 2.5mgで開始
2. LDL-C $\geq 100\text{mg/dL}$ であれば、ロスバスタチン 5.0mgで開始
3. スタチン投与下でACSを発症していた場合は、ロスバスタチン 10mgで開始
4. 4週間の経過でLDL-Cが70mg/dL未満に到達しなければ、ロスバスタチンを倍量にして4週間の経過観察
5. 8週間後にLDL-Cが70mg/dL未満に達しなければ、PCSK9阻害薬の導入を検討する

美田 こちらは過去にPCIを施行された患者さんの当院での慢性期(最近1年間)のデータです。ACS、心筋梗塞やUAPが94例、stableでPCIを行った方が48例、計142例です。平均年齢はACS(+)群で少し若いです。男性の割合は同じぐらいです。耐糖能異常も含めて糖尿病を4割ぐらい合併していました(表3)。直近のLDL-C値ですが、なかなか70mg/dL台にコントロールできていなくて、90mg/dL前後です。実際の値を見ますと、ACS(+)群が平均で87mg/dL、ACS(-)群は95mg/dLです(図2)。100mg/dL未満の達成率ですが、ACS(+)群が76%、ACS(-)群は67%、全体で73%の達成率でした。日本においても新しい動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年度版が発刊され、ACSあるいはリスクの高い冠動脈疾患二次予防患者において、LDL-Cの管理目標は70mg/dL未満を考慮すると提唱されていますが、当院におけるACS(+)群のLDL-C 70mg/dL未満の達成率は16%です(図3)。スタチンの増量やエゼチミブの追加、PCSK9阻害薬も視野に入れてのコントロールが必要だと感じています。PCSK9阻害薬については、どのような方に本当に必要なのかを評価した上で使っていくべきなのかなと思います。再発を繰り返している方には良い適応かなと思っています。

廣上 そうですね。やはり一番はそこだと思います。また、多枝病変で背景が悪い方、特に糖尿病などがあると、多枝病変になっていることが当然多いので、そういう方は先生がおっしゃるように70mg/dL未満というのはゴールとして必要なところかなと思います。

美田 ACSを対象としたPROSPECT試験ですと、だいたい2割の人がイベントを再発しており、責任病変、非責任病変からそれぞれ同等にイベントを発症しています^{*1}。ACS発症時に一枝病変だったとしても、他枝に25%狭窄程度のプラークがあり、それが不安定プラークであった場合、再発の可能性があり得ますよね。



美田 晃章先生

表3:美田内科循環器科クリニックにおける PCI施行患者の脂質管理状況

	ACS(+)	ACS(-)	全体
例数	94	48	142
年齢	71.9	75.1	73.0
性別 (%男)	85%	81%	84%
糖尿病%	40%	40%	40%
LDL mg/dL	87.5	95.8	90.2
HDL mg/dL	51.1	52.8	51.7
TG mg/dL	166.0	148.9	140.9
non-HDL mg/dL	114.9	125.6	118.4
L/H	1.8	1.9	1.8
TG/HDL	2.9	3.0	2.9

図2:美田内科循環器科クリニックにおけるACS患者の脂質管理状況

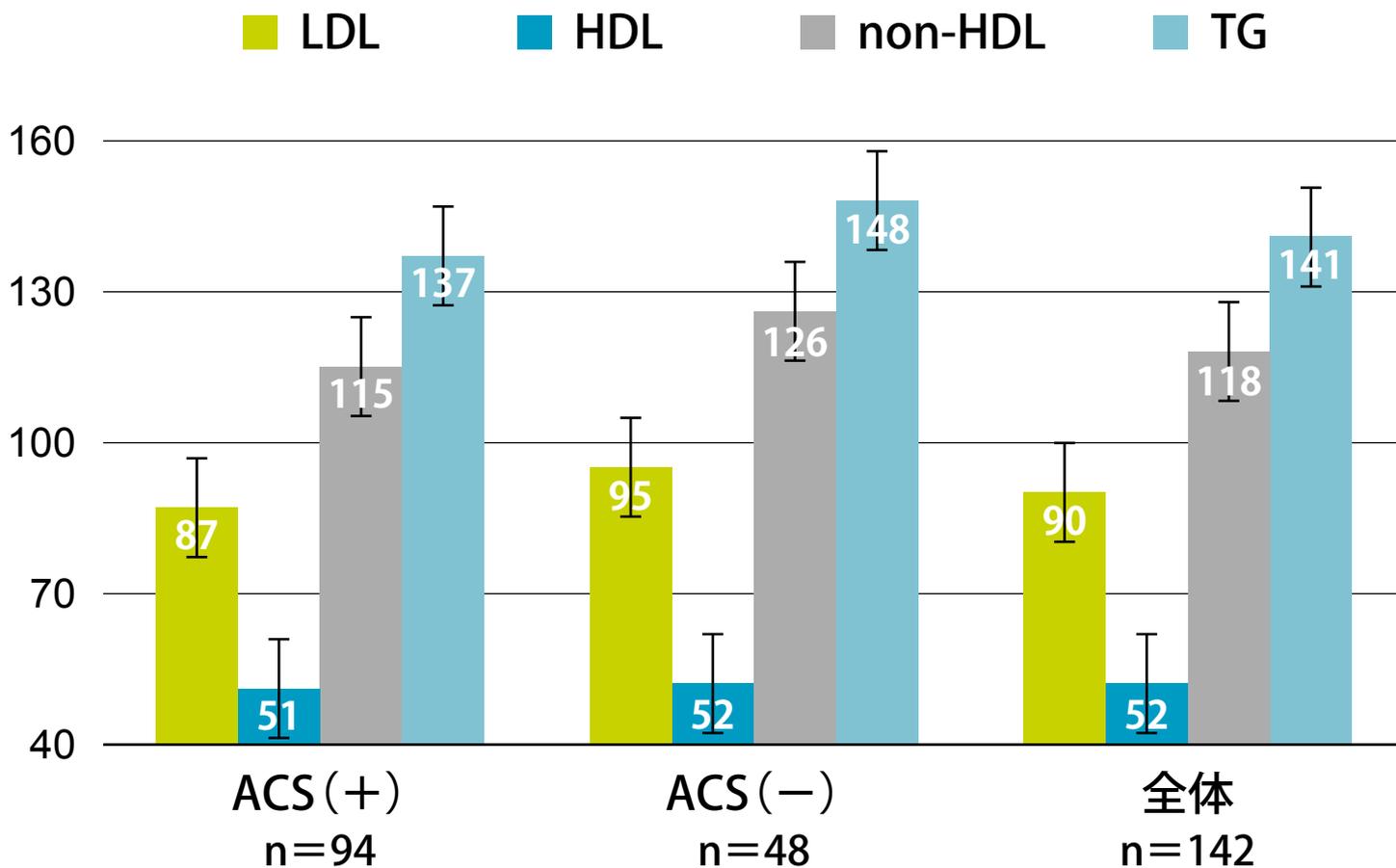
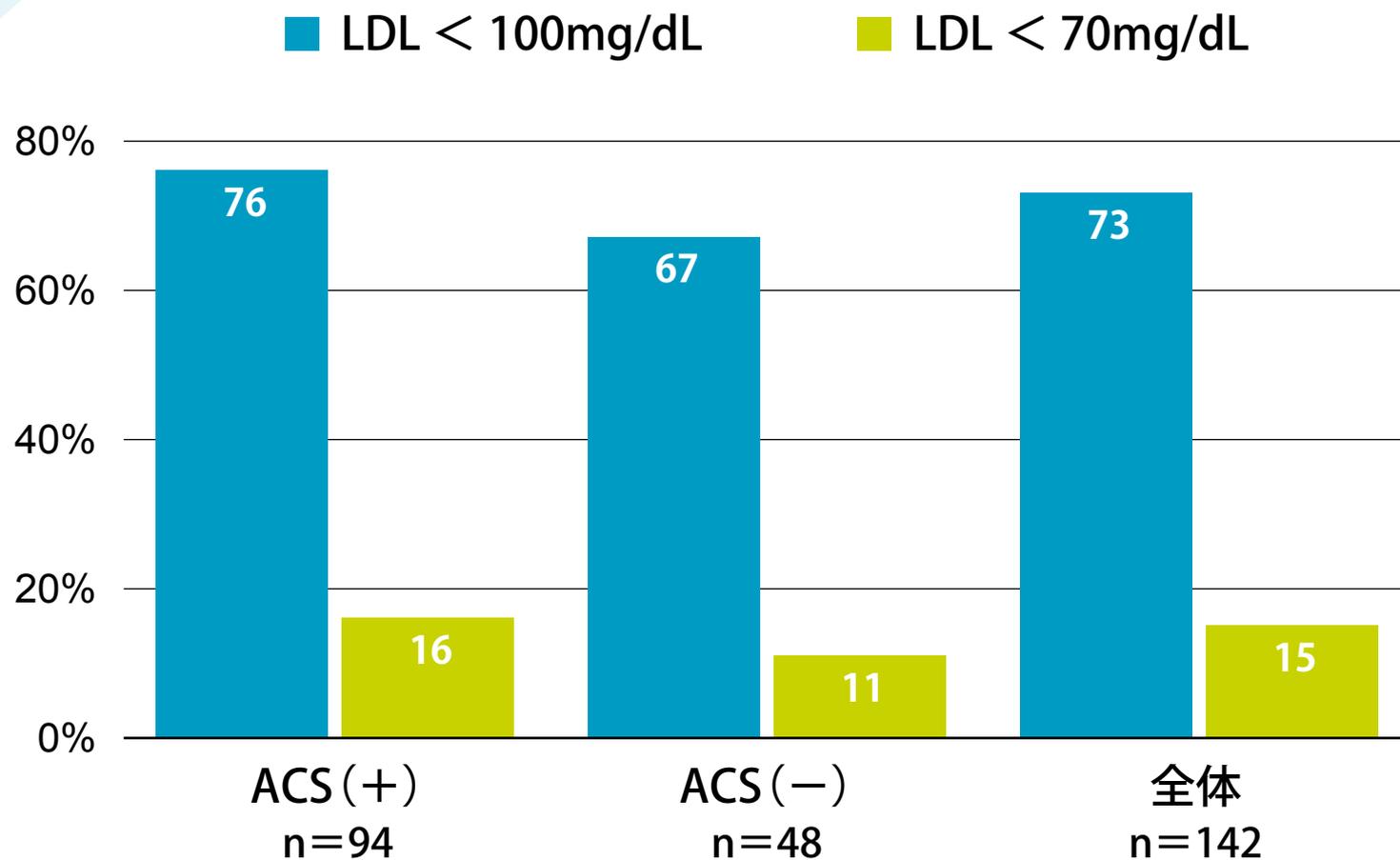


図3:美田内科循環器科クリニックにおけるACS患者の脂質管理目標達成率



廣上 確かにそうですね。the j-Cypher Registryにおいて、冠動脈疾患でPCIを行った患者のその後のイベントは、MIよりStrokeが多いとの結果が示されています^{*2}。ATIS(アテローム血栓症)ということを見ると、責任病変や心臓だけではなく、脳血管のイベントも含めてマネジメントしていかなければいけないかなと思います。

美田 ストロングスタチン同士を比較したJAPAN-ACS試験のサブ解析で、糖尿病患者と非糖尿病患者はLDL-C値の低下に差はなかったのですが、プラークの退縮は糖尿病患者の方が少なかったことが報告されています^{*3}。また、SATURN試験のサブ解析では、糖尿病患者でもLDL-C値を60mg/dL前後にまで低下させるとプラークが退縮することが判明しました^{*4}。このような結果から、糖尿病患者では強力なLDL-Cの低下が必要であると感じています。

廣上 続いて、PCSK9阻害薬をどのように導入していくべきかについて検討したいと思います。ACSを発症すると、かなり痛い思いや苦しい思いをします。生きるか死ぬかといった体験を経て、比較的受け容れやすい状況であっても、少し時間をかけないとPCSK9阻害薬の導入に対する不安はなかなか解消されません。

美田 その辺りを患者さんが納得されて導入における手技的な説明だけであればいいのですが、説得に時間を割くのが難しいところですね。どちらの施設で始めるにしても、例えば「責任病変以外にも狭窄があるため、厳格にLDL-Cをコントロールしたい。そのためにPCSK9阻害薬を導入する」などの明確な理由と我々の共通認識が必要です。

廣上 顔の見える連携が大切ですね。同じゴールを見て、本当の必要性がお互いに分かっていると、患者さんも納得して、継続できないと思います。LDL-Cを70mg/dL未満に下げなければならぬ方であれば、PCSK9阻害薬を入れた状況でかかりつけ医の美田先生に返すというのが一番多いパターンになり得るのではないかと思います。また、大多数の患者さんで、8~9カ月目にフォローアップCAGを行います。何事もなくとも3年ぐらいで冠動脈CTを撮ったり、5年後にCAGを行ったりというかたちで継続的にフォローしています。その際に、血液データや血糖コントロールなども確認するチャンスがあります。もし、リスクがあるのにコントロールが不十分であれば、連携して、次の一手を相談しなければいけないと思います。そのタイミングでのPCSK9阻害薬の導入もあり得るかもしれません。「喉元過ぎれば」で、LDL-Cが上がっていることも考えられます。

美田 フォローアップCAGの際に、新規病変が見つかったり、狭窄が進展していたり、そういう方も時々見つかることがありますよね。その場合70mg/dL以上の方は積極的にコントロールしたほうがよいのかなと思います。ですから、フォローアップCAGの所見も今後の治療選択には大事になってくるのかなと思います。

廣上 本日は、病院、開業医における脂質管理状況をふまえた上で、ACSの中で特に積極的に脂質低下療法を行うべき患者像、積極的脂質低下療法の流れについて検討させていただきました。明日からの診療、連携に活かしてまいりたいと思います。美田先生、有難うございました。

Reference

- ※1 Stone GW,et al.A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35.
- ※2 Kimura T,et al.Very Late Stent Thrombosis and Late Target Lesion Revascularization After Sirolimus-Eluting Stent Implantation Five-Year Outcome of the j-Cypher Registry. *Circulation* 2012;125:584-91.
- ※3 Hiro T,et al.Diabetes mellitus is a major negative determinant of coronary plaque regression during statin therapy in patients with acute coronary syndrome - serial intravascular ultrasound observations from the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome Trial(the JAPAN-ACS Trial).*Circ J* 2010;74:1165-74.
- ※4 Stegman B,et al:High-intensity statin therapy alters the natural history of diabetic coronary atherosclerosis:insights from SATURN. *Diabetes Care* 2014;37:3114-20.